

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. August 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/072781 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 51/04**,
51/08, 51/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2005/000140

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Januar 2005 (27.01.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 005 280.8 29. Januar 2004 (29.01.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **ROTOP PHARMAKA GMBH** [DE/DE]; Bautzner
Landstrasse 45, 01454 Radeberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WUNDERLICH**,
Gerd [DE/DE]; Neue Strasse 2g, 01259 Dresden (DE).
DREWS, Antje [DE/DE]; Malerstrasse 31, 01326 Dres-
den (DE).

(74) Anwalt: **UHLEMANN, Henry**; Kailuweit & Uhlemann,
Bamberger Strasse 49, 01187 Dresden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 27. Oktober 2005

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD AND KIT FOR THE PRODUCTION OF PARTICLES LABELLED WITH RHENIUM-188

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND KIT ZUR HERSTELLUNG VON RHENIUM-188 MARKIERTEN PARTIKELN

(57) Abstract: The invention relates to a method for the production of particles labelled with the radioactive isotope Rhenium-188 (Re-188) and a kit for carrying out said method. Such radioactively-charged particles can be used in medicine, preferably in oncology and nuclear medicine, for the radiotherapy of tumours, or metastases of tumours. According to the method, the particles are suspended in a solution and heated, whereupon the solution firstly has a pH value of pH 1 to pH 3 and contains a tin-II salt and a Re-188 perrhenate salt. After 45 to 70 minutes of heating the pH value is increased. The suspension obtained after increasing the pH may be directly used for radiotherapy in patients. Radiation protection of the personnel is significantly improved as a result of the unnecessary washing step, along with a corresponding saving in time. Furthermore, the requirement of tin-II salt for the labelling is reduced and the labelling yield is increased.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von mit dem radioaktiven Isotop Rhenium-188 (Re-188) markierten Partikeln, sowie einen Kit zur Durchführung des Verfahrens. Derart radioaktiv beladene Partikel können in der Medizin, vorzugsweise im Bereich der Onkologie und Nuklearmedizin, zur Radiotherapie von Tumoren oder Metastasen von Tumoren eingesetzt werden. Bei dem Verfahren werden die Partikel in einer Lösung suspendiert und erhitzt, wobei die Lösung zunächst einen pH-Wert von pH 1 bis pH 3 aufweist und ein Zinn-II-Salz und ein Re188 Perrhenatsalz enthält. Nach 45 Minuten bis 70 Minuten Erhitzen wird der pH-Wert erhöht. Die nach Erhöhung des pH-Werts erhaltene Suspension kann direkt zur Radiotherapie am Patienten eingesetzt werden. Durch die wegfallenden Waschschrte wird neben der Zeitersparnis der Strahlenschutz für das Personal erheblich verbessert. Darüber hinaus wird die Menge des zur Markierung nötigen Zinn-II-Salzes reduziert und die Markierungsausbeute gesteigert.

WO 2005/072781 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2005/000140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K51/04 A61K51/08 A61K51/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EP0-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 403 573 A (DAY ET AL) 4 April 1995 (1995-04-04) column 8, paragraph 11-43; figures 1,2	1-15
Y	WANG SHYH-JEN ET AL: "Intratumoral injection of rhenium-188 microspheres into an animal model of hepatoma" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 39, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 1752-1757, XP002337420 ISSN: 0161-5505 cited in the application the whole document	1-15
P,Y	US 2004/043030 A1 (GRIFFITHS GARY L ET AL) 4 March 2004 (2004-03-04) example 12	1-15
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 July 2005

Date of mailing of the international search report

08/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESTANOL, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2005/000140

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 985 240 A (ZAMORA ET AL) 16 November 1999 (1999-11-16) column 6 - column 9	1-15
A	----- SAILEROVA E ET AL: "A study of factors affecting the labelling of tartrate with <188>Re and the transchelation of the <188>Re from the tartrate to a protein" APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, PERGAMON PRESS LTD., EXETER, GB, vol. 59, no. 5-6, November 2003 (2003-11), pages 311-319, XP004471909 ISSN: 0969-8043 the whole document	1-15
A	----- DU A J ET AL: "Radiolabeling of dextran with rhenium-188" APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, PERGAMON PRESS LTD., EXETER, GB, vol. 53, no. 3, September 2000 (2000-09), pages 443-448, XP004204475 ISSN: 0969-8043 the whole document	1-15
A	----- DADACHOVA E ET AL: "The Role of Tin in the Direct Labelling of Proteins with Rhenium-188" NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 24, no. 6, August 1997 (1997-08), pages 605-608, XP004089536 ISSN: 0969-8051 the whole document	1-15
P,X	----- WUNDERLICH G ET AL: "A kit for labeling of '<188>Re! human serum albumin microspheres for therapeutic use in nuclear medicine" APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, PERGAMON PRESS LTD., EXETER, GB, vol. 62, no. 6, June 2005 (2005-06), pages 915-918, XP004810524 ISSN: 0969-8043 the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE2005/000140

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE2005/000140

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5403573	A	04-04-1995	NONE	
US 2004043030	A1	04-03-2004	US 2003026764 A1 CA 2455856 A1 EP 1411987 A2 WO 03011342 A2 JP 2005501052 T	06-02-2003 13-02-2003 28-04-2004 13-02-2003 13-01-2005
US 5985240	A	16-11-1999	US 5759515 A US 5700444 A US 5443816 A US 5102990 A US 5078985 A AU 5926496 A CA 2219492 A1 EP 0827412 A1 JP 2000515847 T WO 9637239 A1 AU 7216994 A WO 9501188 A1 US 5670133 A AT 197767 T AU 683833 B2 AU 3427293 A CA 2127284 A1 DE 69231586 D1 DE 69231586 T2 DK 629133 T3 EP 0629133 A1 ES 2155447 T3 WO 9312819 A1 US 5759516 A US 5690905 A US 5718882 A US 5567408 A US 5738838 A US 5556609 A AU 650629 B2 AU 6543490 A WO 9101754 A1 US RE35500 E US 5277892 A US 5277893 A AT 172879 T CA 2065299 A1 DE 69032742 D1 DE 69032742 T2 DK 486622 T3 EP 0486622 A1 ES 2125854 T3 JP 2000053590 A JP 3070763 B2 JP 5508699 T US RE35457 E US 5861139 A US 5346687 A US 5460785 A AU 2526497 A	02-06-1998 23-12-1997 22-08-1995 07-04-1992 07-01-1992 11-12-1996 28-11-1996 11-03-1998 28-11-2000 28-11-1996 24-01-1995 12-01-1995 23-09-1997 15-12-2000 27-11-1997 28-07-1993 08-07-1993 04-01-2001 19-07-2001 02-04-2001 21-12-1994 16-05-2001 08-07-1993 02-06-1998 25-11-1997 17-02-1998 22-10-1996 14-04-1998 17-09-1996 30-06-1994 11-03-1991 21-02-1991 06-05-1997 11-01-1994 11-01-1994 15-11-1998 10-02-1991 10-12-1998 17-06-1999 19-07-1999 27-05-1992 16-03-1999 22-02-2000 31-07-2000 02-12-1993 18-02-1997 19-01-1999 13-09-1994 24-10-1995 22-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2005/000140

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K51/04 A61K51/08 A61K51/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 403 573 A (DAY ET AL) 4. April 1995 (1995-04-04) Spalte 8, Absatz 11-43; Abbildungen 1,2	1-15
Y	WANG SHYH-JEN ET AL: "Intratumoral injection of rhenium-188 microspheres into an animal model of hepatoma" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, Bd. 39, Nr. 10, Oktober 1998 (1998-10), Seiten 1752-1757, XP002337420 ISSN: 0161-5505 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-15
P,Y	US 2004/043030 A1 (GRIFFITHS GARY L ET AL) 4. März 2004 (2004-03-04) Beispiel 12	1-15



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Juli 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/08/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

ESTANOL, I

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 985 240 A (ZAMORA ET AL) 16. November 1999 (1999-11-16) Spalte 6 - Spalte 9 -----	1-15
A	SAILEROVA E ET AL: "A study of factors affecting the labelling of tartrate with ^{188}Re and the transchelation of the ^{188}Re from the tartrate to a protein" APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, PERGAMON PRESS LTD., EXETER, GB, Bd. 59, Nr. 5-6, November 2003 (2003-11), Seiten 311-319, XP004471909 ISSN: 0969-8043 das ganze Dokument -----	1-15
A	DU A J ET AL: "Radiolabeling of dextran with rhenium-188" APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, PERGAMON PRESS LTD., EXETER, GB, Bd. 53, Nr. 3, September 2000 (2000-09), Seiten 443-448, XP004204475 ISSN: 0969-8043 das ganze Dokument -----	1-15
A	DADACHOVA E ET AL: "The Role of Tin in the Direct Labelling of Proteins with Rhenium-188" NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, Bd. 24, Nr. 6, August 1997 (1997-08), Seiten 605-608, XP004089536 ISSN: 0969-8051 das ganze Dokument -----	1-15
P,X	WUNDERLICH G ET AL: "A kit for labeling of ^{188}Re human serum albumin microspheres for therapeutic use in nuclear medicine" APPLIED RADIATION AND ISOTOPES, PERGAMON PRESS LTD., EXETER, GB, Bd. 62, Nr. 6, Juni 2005 (2005-06), Seiten 915-918, XP004810524 ISSN: 0969-8043 das ganze Dokument -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/DE2005/000140

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2005/000140

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5403573	A	04-04-1995	KEINE
US 2004043030	A1	04-03-2004	US 2003026764 A1 06-02-2003 CA 2455856 A1 13-02-2003 EP 1411987 A2 28-04-2004 WO 03011342 A2 13-02-2003 JP 2005501052 T 13-01-2005
US 5985240	A	16-11-1999	US 5759515 A 02-06-1998 US 5700444 A 23-12-1997 US 5443816 A 22-08-1995 US 5102990 A 07-04-1992 US 5078985 A 07-01-1992 AU 5926496 A 11-12-1996 CA 2219492 A1 28-11-1996 EP 0827412 A1 11-03-1998 JP 2000515847 T 28-11-2000 WO 9637239 A1 28-11-1996 AU 7216994 A 24-01-1995 WO 9501188 A1 12-01-1995 US 5670133 A 23-09-1997 AT 197767 T 15-12-2000 AU 683833 B2 27-11-1997 AU 3427293 A 28-07-1993 CA 2127284 A1 08-07-1993 DE 69231586 D1 04-01-2001 DE 69231586 T2 19-07-2001 DK 629133 T3 02-04-2001 EP 0629133 A1 21-12-1994 ES 2155447 T3 16-05-2001 WO 9312819 A1 08-07-1993 US 5759516 A 02-06-1998 US 5690905 A 25-11-1997 US 5718882 A 17-02-1998 US 5567408 A 22-10-1996 US 5738838 A 14-04-1998 US 5556609 A 17-09-1996 AU 650629 B2 30-06-1994 AU 6543490 A 11-03-1991 WO 9101754 A1 21-02-1991 US RE35500 E 06-05-1997 US 5277892 A 11-01-1994 US 5277893 A 11-01-1994 AT 172879 T 15-11-1998 CA 2065299 A1 10-02-1991 DE 69032742 D1 10-12-1998 DE 69032742 T2 17-06-1999 DK 486622 T3 19-07-1999 EP 0486622 A1 27-05-1992 ES 2125854 T3 16-03-1999 JP 2000053590 A 22-02-2000 JP 3070763 B2 31-07-2000 JP 5508699 T 02-12-1993 US RE35457 E 18-02-1997 US 5861139 A 19-01-1999 US 5346687 A 13-09-1994 US 5460785 A 24-10-1995 AU 2526497 A 22-08-1997